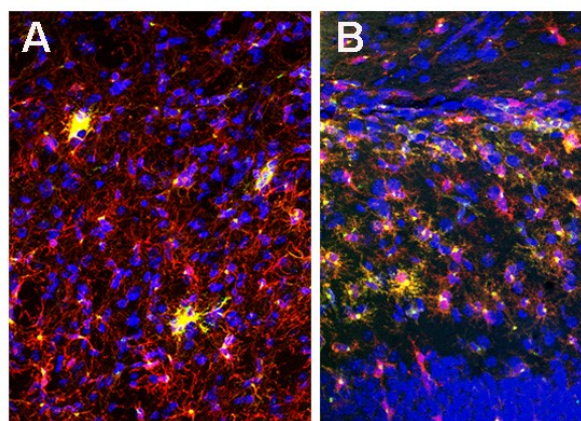


19/03/2021

El receptor TREM2, un ajudant en la reparació del sistema nerviós



TREM2 és un important receptor cel·lular que ajuda les cèl·lules microgials a reduir la inflamació en el sistema nerviós. En pacients d'Alzheimer s'ha descrit una variant disfuncional d'aquest receptor que comporta una disminució de la reparació del teixit cerebral malmès i una major inflamació. En el grup de Recerca en Cèl·lules Gials, del Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, han estudiat les cèl·lules microgials que expressen aquest receptor en lesions traumàtiques agudes amb recuperació. Les que l'expressen són més eficients en la fagocitosi, procés d'eliminació de molècules nocives o teixits malmesos, fet que afavoreix la recuperació del teixit i evita la cronificació de la inflamació. Així doncs, potenciar la funció del receptor podria ser una bona estratègia terapèutica per a reparar el teixit nerviós malmès, també en malalties cròniques.

Expressió del receptor TREM2 (en verd) a les cèl·lules de microglia (en vermell) després de dues lesions agudes al teixit nerviós. Imatge A: la localització de TREM2 es concentra a algunes cèl·lules de microglia que es troben agrupades; Imatge B: a l'altra lesió l'expressió de TREM2 a la microglia s'estén al llarg del teixit lesionat.

A més de les neurones, en el Sistema Nerviós Central (SNC) hi ha una extensa població de cèl·lules de suport anomenades cèl·lules gials. La microglia és un d'aquests tipus de cèl·lules

glials, que s'encarrega de produir la resposta immunitària davant qualsevol mena de mal extern (com per exemple lesions traumàtiques) o intern (com les malalties neurodegeneratives). En condicions neuropatològiques, es generen unes certes molècules que poden ser reconegudes per la micròglia, gràcies a la presència de receptors especials situats en la seva membrana citoplasmàtica. Quan aquestes molècules i els receptors microglials interaccionen, es produeix un senyal que promou la seva activació i l'inici de la resposta immunitària de la micròglia. En aquestes circumstàncies, la seva funció és de gran importància, ja que contribueix a controlar la neuroinflamació i afavoreix la reparació del teixit nerviós, juntament amb altres cèl·lules glials i el sistema immunitari.

Durant la dècada passada es va descobrir un d'aquests receptors microglials, denominat TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2), i des de llavors, la comunitat científica ha mostrat un creixent interès per ell. Això es deu, entre altres motius, al fet que alguns estudis han identificat una variant disfuncional d'aquest receptor en pacients amb malalties neurodegeneratives, com per exemple la malaltia d'Alzheimer. Així doncs, es creu que un funcionament incorrecte de TREM2 expressat per la micròglia pot empitjorar la progressió de certes malalties neurodegeneratives, ja que no estaria executant correctament la seva resposta, i no afavoriria, per tant, la reparació del teixit i la disminució de la inflamació.

Malgrat que la funció del receptor TREM2 en la micròglia s'ha estudiat àmpliament en malalties cròniques que afecten el teixit nerviós, es coneix poc quines funcions té en malalties o lesions agudes (com en una infecció, o en una lesió traumàtica). De fet, entendre com funciona la micròglia que l'expressa en una lesió aguda, i que després es repara, ens pot ajudar a esbrinar quins aspectes disfuncionals d'aquestes cèl·lules tenen lloc en les malalties neuroinflamatòries cròniques, i així decidir noves estratègies terapèutiques.

En el nostre laboratori, vam decidir estudiar com i quan s'expressava el receptor TREM2 en el teixit nerviós, així com observar quines funcions exercien les cèl·lules microglials que l'expressaven en les lesions agudes. Per això vam utilitzar dos models experimentals de lesió neuronal en els quals la resposta inflamatòria i la reparació són diferents: en un d'aquests models es provoca una inflamació ràpida i aguda associada també a una reparació ràpida, mentre que en l'altre model es provoca una inflamació aguda que s'allarga en el temps i la reparació és més lenta. En tots dos tipus de lesions els resultats del nostre estudi ens han permès constatar com l'expressió de TREM2 en la micròglia es troba principalment associada a una funció d'eliminació (procés anomenat fagocitosi) de restes de neurones que estan degenerant. Si bé l'expressió de TREM2 no n'és una condició indispensable, hem corroborat que la fagocitosi realitzada per les cèl·lules de micròglia que l'expressen és més eficient que la fagocitosi d'aquelles que no l'expressen, fet que indica que la presència de TREM2 afavoreix el reconeixement de molècules "estranyes" produïdes per la degeneració neuronal. A més, en totes dues lesions, el pic màxim d'expressió es produeix just abans que tingui lloc la reparació definitiva del teixit malmès, fet que ens indica que l'eliminació de les restes cel·lulars per la micròglia TREM2+ afavoreix una bona reparació.

En conjunt, els resultats que hem obtingut indiquen que l'expressió de TREM2 en les cèl·lules de micròglia activades després d'un procés degeneratiu en el SNC juga un paper clau en l'eliminació de restes de cèl·lules malmeses, tant en lesions agudes com en lesions que s'allarguen en el temps. Per tant, la potenciació de la funció d'aquest receptor pot ser una estratègia terapèutica interessant per a afavorir una ràpida reparació del teixit nerviós deteriorat.

Gemma Manich Raventós

Unitat d'Histologia Mèdica.

Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Gemma.Manich@uab.cat

Referències

Manich G, Gómez-López AR, Almolda B, Villacampa N, Recasens M, Shrivastava K, González B, Castellano B. **Differential Roles of TREM2+ Microglia in Anterograde and Retrograde Axonal Injury Models.** *Front Cell Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.567404>

[View low-bandwidth version](#)